PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

1) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 49/04, 31/557	A1	<ul> <li>11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/17629</li> <li>43) Internationales     Veröffentlichungsdatum: 13. Juni 1996 (13.06.96)</li> </ul>
1) Internationales Aktenzeichen: PCT/ER 2) Internationales Anmeldedatum: 8. December 1995	95/048: (08.12.9	BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NI
<ul> <li>Prioritätsdaten: P 44 46 694.3 9. December 1994 (09.12.9)</li> <li>Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT D-13342 Berlin (DE).</li> <li>Erfinder: KRAUSE, Werner; Turmfalkenstrasse 39 a Berlin (DE). SPECK, Ulrich; Fürstendamm 20, Berlin (DE). PRESS, Wolf-Rüdiger; Manteuffels D-12103 Berlin (DE).</li> </ul>	(DE/DE , D-1356 , D-134	Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassene Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderunge eintreffen.

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ZUSÄTZEN ZU KONTRASTMITTELN ZUR VERBESSERUNG DER BILDGEBUNG

#### (57) Abstract

The invention concerns the use of prostacycline derivatives and the use of urea in order to improve imaging in X-ray, ultrasound, nuclear or MRI diagnostics.

#### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Prostacyclinderivaten sowie die Verwendung von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungam	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumānien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

# Verwendung von Zusätzen zu Kontrastmitteln zur Verbesserung der Bildgebung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Prostacyclinen und Harnstoff als Zusatz zu Kontrastmitteln zur Verbesserung der Bildgebung.

#### 5 Beschreibung

10

15

Kontrastmittel sind unentbehrliche Hilfsmittel in der Röntgen-, Magnetresonanz-, Nuklear- oder Ultraschalldiagnostik zur allgemeinen Verbesserung
der Bildgebung, zur spezifischeren Darstellung von einzelnen Organen oder
Geweben oder zur Sichtbarmachung "dynamischer" Vorgänge oder
pathologischer Zustände. Zusammenfassende Darstellungen sind in der
Literatur beschrieben.

In der Röntgendiagnostik beruht die Bildgebung auf der unterschiedlichen Absorption der durchstrahlten Gewebe bzw. auf der Absorption der Röntgenstrahlung durch das Kontrastmittel. Alle parenteral verabreichten Röntgenkontrastmittel benutzen Jod als strahlenabsorbierendes Element und die zur Zeit verfügbaren Substanzen enthalten entweder drei oder sechs Jodatome pro Molekül um einen möglichst hohen Kontrast zu erzielen. Alle handelsüblichen Röntgenkontrastmittel sind Derivate des Trijodbenzols. Es

handelt sich dabei entweder um monomere Verbindungen mit drei Jodatomen oder um dimere Derivate mit sechs Jodatomen, die zwei über eine Brücke verbundene Trijodbenzolderivate aufweisen. Zusätzliche Substituenten erhöhen die Hydrophilie und verbessern die Verträglichkeit.

Nach intravenöser oder intraarterieller Injektion der Röntgenkontrastmittel verteilen sich diese Verbindungen sehr rasch im Extrazellulärraum und werden dann durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden.

Die Suche nach Kontrastmitteln für die Röntgendiagnostik begann unmittelbar nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch W.C. Röntgen im Jahre 1895.

Die Ziele bzw. die erhofften Eigenschaften für diese Kontrastmittel haben sich seither nicht wesentlich verändert. Gesucht werden gut verträgliche Substanzen mit hohem strahlenabsorbierendem Potential. Mit der Einführung von drei bzw. sechs Jodatomen pro Molekül ist jedoch offenbar eine Grenze in der Strahlenabsorption erreicht worden, die zur Zeit trotz intensivster

15 Bemühungen nicht überschritten werden kann.

35

Als Ausweg wurde daher von verschiedenen Forschungsgruppen versucht, die Bildgebung vor allem der Blutgefäße durch den Zusatz von pharmakologisch aktiven Substanzen zu den Tri- bzw. Hexajod-Verbindungen zu verbessern. Am intensivsten untersucht wurde dabei das Papaverin. Es konnte gezeigt werden, daß durch Zusatz von Papaverin zu Röntgenkontrastmitteln die Bildgebung von 20 Gefäßen verbessert bzw. daß die Kombination von Röntgenkontrastmitteln mit Papaverin sogar zur Differentialdiagnose der myokardialen Minderdurchblutung eingesetzt werden kann (Cheirif et al. J. Am. Coll. Cardiol. 11; 735-743. [1988]; Hodgson und Williams, Am. Heart J. 114: 704-10 [1987]). Es hat sich jedoch sehr bald herausgestellt, daß es zu Ausfällungen in der Mischung des 25 Kontrastmittels mit dem Papaverin kommen kann, die zu Thrombosen und sogar zu Todesfällen geführt haben (Irving und Burbridge, Radiology 173: 91-2 [1989]; Shah und Gerlock, Radiology 162: 619-20 [1987]; Pallan et al., Proc. West. Pharmacol. Soc. 34: 315-7 [1991]; Burbridge, Radiology 189: 287 [1993]; 30 Delcour, Am. J. Roentgenol. 147: 1096 [1986]; McGill et al., Radiology 166: 577-8 [1988]; Pilla et al., Am. J. Roentgenol. 146: 1300-1 [1986]). Diese anfangs nur für ionische Kontrastmittel wie Amidotrizoat oder loxaglat berichteten Unverträglichkeiten wurden später jedoch auch für nichtionische Verbindungen wie Iopamidol gefunden (Pallan et al., Radiology 187: 257-9

[1993]), so daß der Zusatz von Papaverin stark eingeschränkt wurde.

Bei der Suche nach Alternativen wurden andere Vasodilatatoren wie Dipyramidol und Tolazolin auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Speziell am Herzen konnten hiermit Verbesserungen in der Bildgebung erzielt werden (Johnston et al. J. Nucl. Med. 28: 871-7 [1987]; Burgener und Gutierrez; Invest. Radiol. 20: 399-402 [1985]). Allerdings wurden auch hier wieder sehr bald Löslichkeitsprobleme berichtet (Zagoria et al., Invest. Radiol. 22: 513-4 [1987]).

Es ist daher sehr wünschenswert, andere gut verträgliche und nicht mit Mischbarkeitsproblemen behaftete Zusätze zu Kontrastmitteln zu finden, die die Bildgebung verbessern können.

10 Es besteht daher die Aufgabe, derartige Zusätze zu Kontrastmitteln zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wurde durch die vorliegende Erfindung gelöst.

5

15

Es wurde nun gefunden, daß überaschenderweise der Zusatz von Prostaglandinderivaten zu Kontrastmitteln in der Lage bewirkt, daß die Bildgebung in den Gefäßen aber auch in der Niere und den Harnwegen deutlich verbessert wird und daß Harnstoff diesen Anspruch ebenfalls erfüllt.

Kontrastmittel in diesem Sinne sind Röntgen-, MRI- oder Ultraschall-Kontrastmittel und Nukleardiagnostika.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher den in den Patentansprüchen
gekennzeichneten Gegenstand, nämlich die Verwendung von Prostaglandinderivaten sowie von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung von
Kontrastmitteln in der Röntgen-, MRI-, Ultraschall- oder Nukleardiagnostik.
Als Prostaglandinderivate sollen auch Cyclodextrin-Clathrate von
Prostaglandinen verstanden werden.

Als Beispiele für Prostaglandinderivate, die für diese Verwendung geeignet sind, seien beispielhaft genannt Ataprost (INN), Beraprost (INN), Ciprosten (INN), CS 570 (INN), FCE 22509 (INN), Naxaprosten (INN), RS 93427 (INN), SC 39902 (INN), Taprosten (INN), 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[(3S,4S)]-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nona-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-pentansäure und 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[3S,4S)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nona-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-5-fluoro-3-oxapentansäure.

Bevorzugt betrifft die Erfindung die Verwendung von Harnstoff und/oder eines oder mehrer Prostacyclinderivate der allgemeinen Formel (I)

$$(CH_2)_nCOOR^1$$

$$Z$$

$$X$$

$$A-W-D-E-R^2$$

$$R^3$$

worin

20

5 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylrest steht.

n für die Zahlen 0 bis 3 steht,

X, Y unabhängig voneinander für eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder ein Sauerstoffatom steht,

Z für Wasserstoff, Fluor oder CN steht.

10 A für eine transständige -CH=CH- oder eine -C≡C-Gruppe.

W für eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylgruppe steht, wobei die Hydroxygruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein kann,

D für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylengruppe steht,

15 E für eine -C≡C-Gruppe steht,

R<sup>2</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkylgruppe steht,

R<sup>3</sup> für eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe steht, sowie deren Cyclodextrin-Clathrate,

und — falls R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet — deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen,

zur Verbesserung der Bildgebung bei der Verwendung von Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear oder NMR-Kontrastmitteln.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Prostacyclin-Derivate Iloprost, Iloprost-Clathrat, Cicaprost, Cicaprost-Clathrat, Eptaloprost oder Eptaloprost-Clathrat.

Die Alkylgruppen in R<sup>1</sup> sind grad- oder verzweigkettige Alkylgruppen mit 1 bis 8
Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl,
Isobutyl oder tert.-Butyl. Die Alkylgruppen R<sup>1</sup> können gegebenenfalls
substitutiert sein durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, Methoxy-, Ethoxy-,
Phenyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylaminogruppen, wie Dimethylamin oder Diethylamin.
Bevorzugte Alkylgruppen R<sup>1</sup> sind Methyl, Ethyl und Dimethylaminopropyl.

10 R<sup>2</sup> kann für einen Methyl- oder einen Ethylrest stehen.

25

30

Die Hydroxygruppen in  $R^3$  und W können als freie Hydroxygruppen vorliegen, wobei die Hydroxygruppe in W bevorzugt  $\alpha$ -ständig ist, oder funktionell abgewandelt sein kann, beispielsweise durch Veretherung oder Veresterung. Freie Hydroxygruppen sind bevorzugt.

Als Ether- oder Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht spaltbare Etherreste wie beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, α-Ethoxyethyl, Trimethylsilyl, Dimethyltert.-butylsilyl, Diphenyl-tert.-butylsilyl oder Tribenzylsilyl.

Als Acylreste seien beispielsweise genannt Acetyl, Propionyl, Butyryl oder 20 Benzoyl.

Als Alkylengruppe D kommen geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in Betracht, beispielsweise Methylen, Ethylen, 1-Propylen, 2-Propylen, Ethylethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, 1-Methyldimethylen, 1-Methyltetramethylen, 1-Methyltetramethylen.

Zur Salzbindung mit den freien Säuren (R<sup>1</sup> = H) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt:
Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris(hydroxymethyl)methylamin, Glucosamin, Lysin, Ornithin und Arginin.

Die Clathrate mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift WO 87/05 294 erhalten.  $\beta$ -Cyclodextrin-Clathrate sind bevorzugt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird detailliert in EP 2 234 B1 und EP 11 591 B1 beschrieben.

In EP 11 591 B1 werden für Prostacyclinderivate der Formel I folgende pharmakologische Eigenschaften beschrieben:

10

Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auslösung von Plättchenthromben, myocardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdruckes ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose

und Thrombose, Therapie des Schocks, Inhibierung der Magensäureeskretion und Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut, antiallergische

Eigenschaften, Senkung des pulmonaren vaskulären Widerstandes und des pulmonaren Blutdruckes, Anwendung an Stelle von Heparin oder Adjuvans bei der Dialyse oder Hämofiltration, Konservierung von Blutplasmakonserven, besonders von Blutplättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswehen, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerabralen

20 Durchblutung etc. Außerdem besitzen die neuen Prostaglandinanaloga antiproliferative Eigenschaften.

In EP 86 404 B1 wird die Anwendung von Carbacyclinen zur Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, zur Zytoprotektion in der Leber und im Pankreas sowie die Kombination mit ß-Blockern oder Diuretika beschrieben. Aus DE 34 27 797 C2 ist die Zytoprotektion der Niere sowie die Eignung der Prostacyclinderivate der Formel I zur Behandlung von zu transplantierenden Organen bekannt. In DE 35 26 362 A1 wird die Kombination der Prostacyclinderivate der Formel I mit Thromboxanantagonisten zur Anwendung bei thrombotischen oder thromboemobolischen Krankheitsbildern beschrieben.

Aus DE 35 44 663 A1 ist die Kombination der Prostacyclinderivate der Formel I mit Fibrinolytika zur Verhinderung von Rethrombosen nach einer Thrombose bekannt.

In DE 36 08 088 sind die Clathrate der Carbacyclinderivate der Formel I beschrieben. Aus DE 36 31 169 A1 ist zusätzlich zu den in EP 11 591 B1 beschriebenen Verabreichungsformen die topische Verabreichungsform bekannt.

- In DE 41 35 193 C1 ist die Anwendung der oben genannten Verbindungen als Zusatz zur Vermeidung bzw. Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation also der nicht abbildungsfähigen terminalen Strombahn (submakroskopische Gefäße) nach Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder MRI-Kontrastmitteln beschrieben.
- Die im Rahmen dieser Erfindung beanspruchte Verwendung der Prostaglandinderivate ist in keiner der vorstehenden Offenlegungsschriften oder Patente oder in der sonstigen Literatur genannt oder nahegelegt.
- Völlig überraschend haben Untersuchungen am Tiermodell gezeigt, daß sich die genannten Verbindungen bei der Verbesserung der Bildgebung durch Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Kontrastmittel erfolgreich verwenden lassen. Der Konzentrationsbereich der den Kontrastmitteln zugesetzten Prostacyclinderivate liegt bevorzugt bei 0,1 100 ng/ml. In diesem Konzentrationsbereich tritt eine Verbesserung der Bildgebung auch bereits ohne Gabe von Kontrastmitteln auf, insbesondere in der MRI-Diagnostik und der Angiographie.
  - Die Verwendung von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung ist in keiner Publikation beschrieben. Die einzige Untersuchung, die in der Literatur berichtet wurde, bezieht sich auf die Veränderung der Diurese nach Gabe von Natriumjodid durch den Zusatz von Harnstoff (A. Roseno, Klin. Wochenschr.
- 25: 1165-70 [1929]). Diese Arbeit zielte primär auf die raschere Ausscheidung und damit schnellere Entgiftung des im Vergleich zu den heutigen Röntgenkontrastmitteln hochtoxischen Natriumjodids ab.

Es wurde nun gefunden, daß der Zusatz von Harnstoff zu den heutigen Röntgenkontrastmitteln überraschenderweise in der Lage ist, die Bildgebung im Urogramm deutlich zu verbessern, obwohl Harnstoff zu einer starken Osmodiurese und damit Verdünnung des ausgeschiedenen Kontrastmittels führt. Das geringer konzentrierte Kontrastmittel im Harn sollte eigentlich eine schlechtere Abbildungsqualität bewirken. Entsprechend ungünstige Befunde werden nach Zusatz von Mannit zu einem nichtionischen Kontrastmittel erhalten (I. Lovelt et al., in Recent Developments in Nonionic Contrast Media, V. Taenzer, S. Wende: Fortschr. Röntgenstr. Suppl. 128: 105-7 [1989]). Der Konzentrationsbereich des den Kontrastmitteln zugesetzten Harnstoffs liegt bevorzugt bei 10 - 150 mg/ml. In diesem Konzentrationsbereich tritt eine Verbesserung der Bildgebung ebenfalls bereits ohne Gabe von Kontrastmitteln auf, insbesondere in der MRI-Diagnostik und der Angiographie.

#### Beispiele

10

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

#### 1. Zusatz von lioprost zu Ultravist: Darstellung von Gefäßen

Ein Kaninchen von ca. 3 kg Körpergewicht erhielt eine Injektion des nichtionischen niedrig osmolalen Röntgenkontrastmittels Ultravist<sup>®</sup>-300 (Wirkstoff: Iopromid (INN)) in die Arteria carotis communis. Die Dosis betrug 2 ml/kg, die Injektionsgeschwindigkeit lag bei 1-1,5 ml/sec. Unmittelbar danach wurde ein Angiogramm aufgenommen (Fig. 1).

Nach einer Ruhephase wurde die Untersuchung wiederholt, wobei dem Kontrastmittel diesmal 10 ng/ml lloprost zugesetzt wurde. Das Ergebnis ist in Fig. 2 dargestellt.

Nach einer weiteren Ruhephase wurde die Untersuchung noch einmal durchgeführt. Dieses Mal bestand die Injektion jedoch wieder aus Ultravist<sup>®</sup>-300 ohne Iloprost-Zusatz.

#### Ergebnis:

Der Zusatz von 10 ng/ml lloprost zu Ultravist®-300 verbessserte das

Angiogramm außerordentlich stark. Eine erneute Injektion von Ultravist®-300 zeigte wieder das ursprüngliche - weniger ausgeprägte - Angiogramm.

#### 2. Zusatz von lloprost zu Ultravist: Verwendung in der Urographie

Ein Kaninchen von ca. 3 kg Körpergewicht erhielt eine intravenöse Injektion des nichtionischen niedrig osmolalen Röntgenkontrastmittels Ultravist<sup>®</sup>-370 (Wirkstoff: lopromid (INN)). Die Dosis betrug 2 ml/kg, die Injektionsgeschwindigkeit lag bei 1-1,5 ml/sec. Unmittelbar danach wurde ein Urogramm aufgenommen (Fig. 3).

Nach einer Ruhephase wurde die Untersuchung wiederholt, wobei dem Kontrastmittel diesmal 10 ng/ml lloprost (INN) zugesetzt wurde. Das Ergebnis ist in Fig. 4 dargestellt.

Nach einer weiteren Ruhephase wurde die Untersuchung noch einmal durchgeführt. Dieses Mal bestand die Injektion jedoch wieder aus Ultravist<sup>®</sup>-370 ohne Iloprost-Zusatz.

#### 15 Ergebnis:

Der Zusatz von 10 ng/ml lloprost zu Ultravist®-370 verbessserte das Urogramm deutlich.

#### 3. Zusatz von Harnstoff zu Isovist: Verwendung in der Urographie

20

10

Die Untersuchung wurde als Blockversuch angelegt. Im ersten Block wurden jeweils 3 Tiere mit Isovist®-280 (Wirkstoff: Iotrolan (INN)) und 3 Tiere mit Isovist®-280 + 52 mg Harnstoff/ml behandelt. Im zweiten Block - 3 Tage später - wurde den Tieren die jeweils andere Formulierung verabreicht.

#### 25 Ergebnis:

Der Zusatz von 52 mg Harnstoff zu je einem ml von Isovist®-280 verbesserte das Urogramm deutlich (Fig. 5 und 6), insbesondere die Nierenkelche werden stärker kontrastiert.

#### Patentansprüche

- Verwendung eines Prostaglandinderivates zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.
- Verwendung eines Prostaglandinderivates in Kombination mit einem Kontrastmittel zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.
  - 3. Verwendung von Prostacyclinderivaten der allgemeinen Formel I

$$Z$$
 $Z$ 
 $X$ 
 $A-W-D-E-R^2$ 

10 worin

- $R^1$  für Wasserstoff oder ein  $C_1$ - $C_8$ -Alkylrest steht,
- n für die Zahlen 0 bis 3 steht,
- X, Y unabhängig voneinander für eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder ein Sauerstoffatom steht,
- 15 Z für Wasserstoff, Fluor oder CN steht,
  - A für eine transständige -CH=CH- oder eine -C=C-Gruppe,
  - W für eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylgruppe steht, wobei die Hydroxygruppe  $\alpha$  oder  $\beta$  ständig sein kann,
- 20 D für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe steht,
  - E für eine -C=C-Gruppe steht,

R<sup>2</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkylgruppe steht,

5

20

- R<sup>3</sup> für eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe steht, sowie deren Cyclodextrin-Clathrate,
- und falls R¹ Wasserstoff bedeutet deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen,
- zur Verbesserung der Bildgebung bei der Verwendung von Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear oder NMR-Kontrastmitteln gemäß Anspruch 1 oder 2.
- Verwendung von Iloprost, Cicaprost, Eptaloprost oder einem Cyclodextrin Clathrat dieser Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2.
- Verwendung von 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[(3S,4S)]-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nona-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-pentansäure,
   5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[3S,4S)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nona-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-5-fluoro-3-oxapentansäure
   oder einem Cyclodextrin-Clathrat dieser Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2.
  - Verwendung von Ataprost (INN), Beraprost (INN), Ciprosten (INN),
     CS 570 (INN), FCE 22509 (INN), Naxaprosten (INN), RS 93427 (INN),
     SC 39902 (INN), Taprosten (INN) oder einem Cyclodextrin-Clathrat dieser
     Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2.
  - 7. Verwendung von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.
- Verwendung von Harnstoff in Kombination mit einem Kontrastmittel zur
   Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder
   MRI-Diagnostik.
  - Verwendung von einem Prostacyclinderivat gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 zusammen mit Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.

10. Verwendung von einem Prostacyclinderivat gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 zusammen mit Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik in Kombination mit einem Kontrastmittel.

5

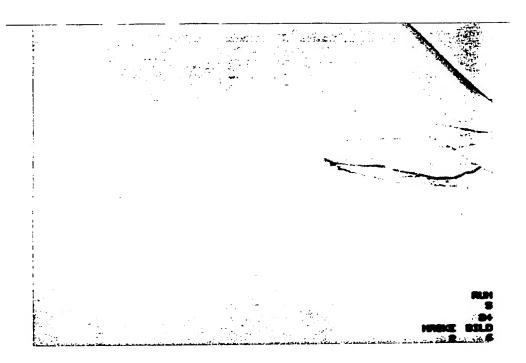


Fig. 1

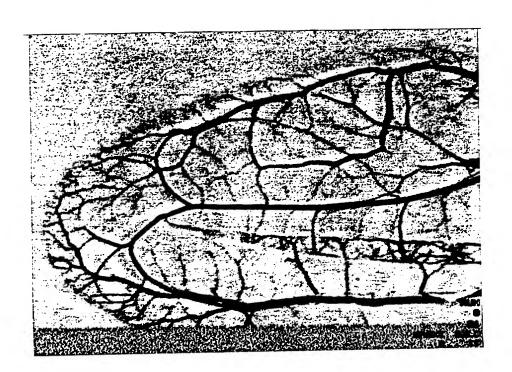


Fig. 2

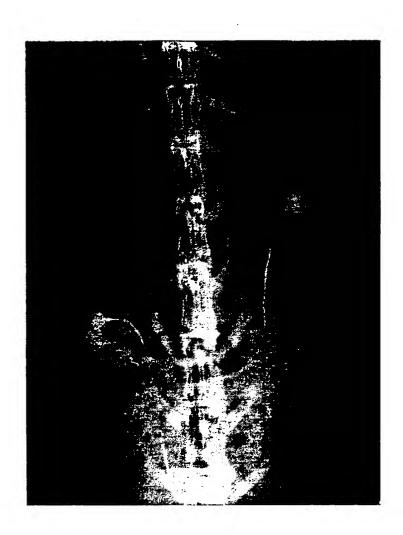


Fig. 3

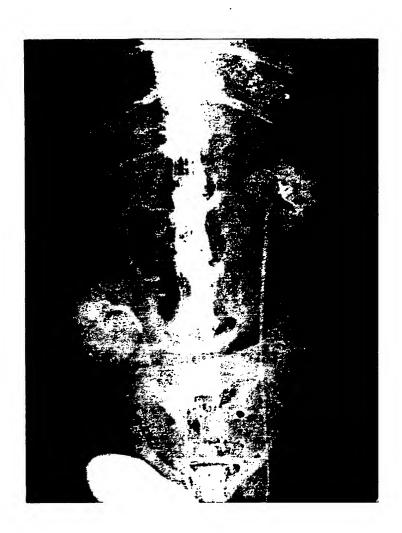


Fig. 4

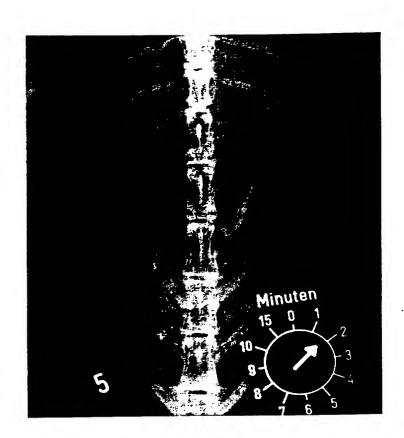


Fig. 5



Fig. 6

International diseason No PCT/EP 95/04826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K49/04 A61K31/557 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category 1-10 DE,C,41 35 193 (SCHERING A.G.) 11 March Y cited in the application see claims 1,2,7 EP.A.O 407 148 (GREEN CROSS CORP ; TAISHO X PHARMA CO LTD (JP)) 9 January 1991 see claims 1.2.7 WO,A,92 22334 (MEDICAL UNIVERSITY OF SOUTH Х CA) 23 December 1992 see claims; figures 1,2,7 US,A,4 450 149 (KABALKA GEORGE W) 22 May Х see claims 1-5 -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. X X Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search 1 0. 05. 96 29 April 1996 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Berte, M Fax (+31-70) 340-3016

International slication No
PCT/EP 95/04826

C (Coppe)	IDON) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PC1/EP 93/04020
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=122:208752, KRAUSE, WERNER ET AL: "Cardiac and hemodynamic tolerability of iopromide with or without sodium or iloprost and of ioversol in the anesthetized rat" XP002001840 see abstract & INVEST. RADIOL. (1994), 29(11), 978-84 CODEN: INVRAV;ISSN: 0020-9996,	1-10
A	1994,  CHEMICAL REVIEWS, vol. 93, no. 4, 1 June 1993, pages 1533-1564, XP000370083  COLLINS P W ET AL: "SYNTHESIS OF THERAPEUTICALLY USEFUL PROSTAGLANDIN AND PROSTACYCLIN ANALOGS" see figures	1-10
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=122:75587, KRAUSE, WERNER ET AL: "Elimination of the diatrizoate-induced effects on the microcirculation by the prostacyclin derivative, iloprost" XP002001851 see abstract & INVEST. RADIOL. (1994), 29(10), 922-7 CODEN: INVRAV;ISSN: 0020-9996, 1994,	1-5

2

International application No. PCT/EP 95/ 04826

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. 💢	Claims Nos.: 1-3, 7 - 10 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  See Annexe
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	rnational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No. EP95/04826

Due to the large number of compounds that are in theory covered by the general definition of claims 1-3, the search had to be limited for reasons of economy. The search was confined to the compounds specifically claimed and to the basic concepts underlying the present application. (See Guidelines, Part B, Chapter III, 3.6.)

Inform. .on on patent family members

International lication No PCT/EP 95/04826

Patent document cited in search report			Publication date
DE-C-4135193	11-03-93	CA-A- 212183 WO-A- 930787 EP-A- 060933 JP-T- 750058 PT-A- 10099	5 29-04-93 6 10-08-94 5 19-01-95
EP-A-0407148	09-01-91	JP-A- 406654 JP-B- 606996 CA-A- 202036 DE-D- 6902128 DE-T- 6902128 US-A- 544581	06 07-09-94 08 06-01-91 09 07-09-95 09 21-03-96
WO-A-9222334	23-12-92	US-A- 533436 AU-B- 219289 EP-A- 058777 JP-T- 650900	12-01-93 0 23-03-94
US-A-4450149	22-05-84	JP-B- 601733 JP-A- 5801593	

Internationale 'ktenzeichen
PCT/EP 95/04826

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K49/04 A61K31/557

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprufstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK  $\,6\,$  A61K

Westere Veröffendichungen und der Fortsetzung von Feld C zu

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüßtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Υ	DE,C,41 35 193 (SCHERING A.G.) 11.März 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1-10
x	EP,A,O 407 148 (GREEN CROSS CORP ;TAISHO PHARMA CO LTD (JP)) 9.Januar 1991 siehe Ansprüche	1,2,7
X	WO,A,92 22334 (MEDICAL UNIVERSITY OF SOUTH CA) 23.Dezember 1992 siehe Ansprüche; Abbildungen	1,2,7
X	US,A,4 450 149 (KABALKA GEORGE W) 22.Mai 1984 siehe Ansprüche 1-5	1,2,7

'A' Veröffentichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeidedatum oder dem Priontässdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeidung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbundung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentlamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  29. April 1996	Absendedatum des unternationalen Recherchenberichts  1 0 . 05 . 96
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Berte, M

X I

2

Siehe Anhang Patentfamilie

Internationale stenzeichen
PCT/EP 95/04826

Kategone*	Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Kalegone	December und reformentellung, sower entoisemen une Angabe un m betaem konsmenden Tene	Trans. 1 Maryl Wolf 174.
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=122:208752, KRAUSE, WERNER ET AL: "Cardiac and hemodynamic tolerability of iopromide with or without sodium or iloprost and of ioversol in the anesthetized rat" XP002001840 siehe Zusammenfassung & INVEST. RADIOL. (1994), 29(11), 978-84 CODEN: INVRAV;ISSN: 0020-9996, 1994,	1-10
<b>A</b>	CHEMICAL REVIEWS, Bd. 93, Nr. 4, 1.Juni 1993, Seiten 1533-1564, XP000370083 COLLINS P W ET AL: "SYNTHESIS OF THERAPEUTICALLY USEFUL PROSTAGLANDIN AND PROSTACYCLIN ANALOGS" siehe Abbildungen	1-10
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=122:75587, KRAUSE, WERNER ET AL: "Elimination of the diatrizoate-induced effects on the microcirculation by the prostacyclin derivative, iloprost" XP002001851 siehe Zusammenfassung & INVEST. RADIOL. (1994), 29(10), 922-7 CODEN: INVRAV;ISSN: 0020-9996, 1994,	1-5

2

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04826

Feld I Bemerkungen zu den Anspruchen. die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt I auf Blatt I)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Grunden für bestimmte Anspruche kein Recherchenbericht erstellt:
1. Anspruche Nr. weil Sie sich auf Gegenstande beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, namlich
2. X Anspruche Nr. 1-3, 7-10 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, namlich
Siehe Anhang!
3. Anspruche Nr. weil es sich dabei um abhangige Anspruche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangeinder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehorde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusatzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Anspruche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Anspruche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine
zusatzliche Recherchengebuhr gerechtserugt hatte, hat die internationale Recherchenbehorde nicht zur Zahlung einer solchen Gebuhr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusatzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Anspruche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, namlich auf die Anspruche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusatzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschrankt sich daher auf die in den Anspruchen zuerst erwahnte Erfindung; diese ist in folgenden Anspruchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusatzlichen Gebuhren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
Die Zahlung zusatzlicher Gebuhren erfolgte ohne Widerspruch.

#### WEITERE ANGABEN

#### PCT/ISA/ 210

Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die allgemeine Definition von Ansprüchen 1-3 theoretisch definiert, musste die Recherche aus ökonomischen Gründen eingeschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf die spezifisch beanspruchten Verbindungen, sowie auf den unterliegenden Gedanken der vorliegenden Anmeldung. (Siehe Richtlinien, Teil B, Kapitel III, Paragraph 3.6).

Angaben zu Veröffentlichungen, die 🕝 z seiben Patentfamilie gehören

Internationale stenzeichen
PCT/EP 95/04826

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE-C-4135193	11-03-93	CA-A- WO-A- EP-A- JP-T- PT-A-	2121838 9307875 0609336 7500585 100997	29-04-93 29-04-93 10-08-94 19-01-95 31-01-94
EP-A-0407148	09-01-91		4066540 6069966 2020368 59021289 59021289 5445812	02-03-92 07-09-94 06-01-91 07-09-95 21-03-96 29-08-95
WO-A-9222334	23-12-92	US-A- AU-B- EP-A- JP-T-	5334369 2192892 0587770 6509068	02-08-94 12-01-93 23-03-94 13-10-94
US-A-4450149	22-05-84	JP-B- JP-A-	6017318 58015925	09-03-94 29-01-83